

TYSABRI® (natalizumab)

INFORMACIJE ZA LIJEČNIKE*

i

Smjernice za liječenje
bolesnika s multiplom sklerozom
koji primaju lijek **TYSABRI**
(natalizumab)

*TYSABRY u terapiju smije propisati i nadgledati njegovu primjenu samo liječnik specijalist, iskusan u dijagnostici i liječenju neuroloških stanja

Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka TYSABRI u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Liječenje TYSABRIJEM trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja.

Ovaj edukacijski program usmjeren je na edukaciju zdravstvenih radnika o potencijalnim rizicima i faktorima rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), dijagnosticiranje i liječenje te prepoznavanje i upravljanje mogućim posljedicama.

Tijekom terapije lijekom Tysabri povećan je rizik od atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML-a.

Prije liječenja potrebno je analizirati faktore rizika za PML uključujući primjenu algoritma procjene rizika od PML-a koji objedinjuje rizik od PML-a prema rizičnom faktoru (status antitijela na John-Cunninghamov virus [JCV], prethodnu upotrebu imunosupresiva (IS) i trajanje liječenja [u godinama liječenja]).

Tijekom liječenja bolesnike je potrebno snimati MR-om po sljedećem rasporedu:

- Unutar 3 mjeseca prije početka primanja TYSABRIJA
- Svake godine tijekom liječenja TYSABRIJEM
- Češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) za bolesnike s većim rizikom od PML-a.
- Pri prvoj naznaci simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.

Prije i tijekom liječenja potrebno je provesti testiranje na anti-JCV protutijela - učestalost testiranja, tumačenje kvalitativnih i kvantitativnih rezultata, seroprevalencija JCV protutijela i stope serokonverzije tijekom vremena opisane je u ovom vodiču.

Postoje 2 puta primjene lijeka (i.v. i s.c.), a svi dostupni podaci o opisu rizika od PML-a dobiveni su za i.v. put primjene lijeka. S obzirom na slične farmakodinamske profile, isti se rizik od PML-a i relevantni faktori rizika pretpostavljaju za različite puteve primjene.

Potrebno je s bolesnikom porazgovarati o profilu omjera koristi i rizika liječenja ovim lijekom.

SADRŽAJ

1 UVOD	6
2 PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEUKOENCEFALOPATIJA	7
2.1 Etiologija i epidemiologija	7
2.2 Patologija	7
2.3 PML u bolesnika liječenih lijekom TYSABRI®	8
2.4 Čimbenici rizika za PML	8
2.5 Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a	10
2.6 Preporučeno nadziranje bolesnika	12
2.6.1 Testiranje na anti-JCV protutijela	12
2.6.2 Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a	12
2.7 Dijagnoza PML-a	14
2.7.1 Važna razmatranja	14
2.7.2 Klinička procjena	15
2.7.3 Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR)***	16
2.7.4 Laboratorijske pretrage	17
2.8 Zbrinjavanje PML-a	17
2.8.1 Liječenje imunorekonstitucijskog upalnog sindroma	18
2.9 Prognoza PML-a	18
2.10 PML dijagnosticiran nakon prekida liječenja lijekom TYSABRI®	19
3 EDUKACIJSKE SMJERNICE	19
3.1 Informiranje bolesnika o koristima i rizicima	19
3.2 Kartica s upozorenjem za bolesnika	20
3.3 Obrasci liječenja	20
4 LITERATURA	21
5 DODACI	23
Popis tablica	
Tablica 1: Protokoli MR snimanja	14
Tablica 2.: Klinička obilježja MS-a i PML-a	15
Tablica 3. Obilježja MR nalaza	16
Popis slika	
Slika 1: Algoritam procjene rizika od PML-a	9
Slika 2: Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela, stratificirane po prethodnom IS-u	10
Slika 3: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a	11
Slika 4: Preporučeno praćenje bolesnika	13

1 UVOD

Ove smjernice namijenjene su liječnicima koji propisuju liječenje bolesnika lijekom TYSABRI® (natalizumab) i nadgledaju njegovu primjenu u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kako bi se osigurala njegova sigurna i učinkovita primjena. Dokument sadrži informacije kojima se treba koristiti zajedno s onima u **Sažetku opisa svojstava lijeka** (engl. *Summary of Product Characteristics, SmPC*) (Dodatak 1) i podržan je i **Obrascima za početak liječenja, nastavak liječenja i trajni prekid liječenja** (engl. *Treatment Initiation, Continuation and Discontinuation Forms*) (Dodatak 4). Te smjernice osiguravaju dodatne mjere za smanjenje rizika; primarne smjernice pogledajte u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Paket za liječnike uključuje i primjerak **Upute o lijeku** (engl. *Patient Information Leaflet, PIL*) te **Karticu s upozorenjem za bolesnika** (engl. *Patient Alert Card*) (Dodatak 2 i Dodatak 3).

Preporučuje se da liječnici koji propisuju i nadgledaju liječenje natalizumabom podijele mjerodavna poglavlja ovog dokumenta s radiolozima uključenima u diferencijalnu dijagnostiku progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML-a).

Dokument sa smjernicama korištenja usmjeren je primarno na PML, koji trenutno predstavlja najvažniju neželjenu reakciju koja pogađa bolesnike liječene natalizumabom.

2 PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEUKOENCEFALOPATIJA

Liječnici koji propisuju lijek moraju biti svjesni da se pri liječenju natalizumabom mogu javiti oportunističke infekcije, uključujući PML.

Oportunistička infekcija je infekcija prouzročena organizmom koji općenito ne izaziva bolest ili izaziva blagu, odnosno samoograničavajuću, bolest, na primjer, ezofagealna kandidijaza, infekcija mikobakterijom te diseminirane virusne infekcije.

Zabilježeni su slučajevi PML-a u bolesnika tijekom liječenja natalizumabom i do 6 mjeseci nakon posljednje doze natalizumaba.

Bolesnike i njihove njegovatelje potrebno je upozoriti na simptome koji mogu ukazivati na ranu PML i nastaviti biti na oprezu tijekom trajanja liječenja i 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i Dodatak 4).

Ako se sumnja na oportunističku infekciju, doziranje natalizumaba mora se obustaviti dok se ne može isključiti daljnjim procjenama.

2.1 Etiologija i epidemiologija

PML je subakutna, progresivna infektivna bolest SŽS-a prouzročena John Cunningham virusom (JCV-om). Također su prijavljeni slučajevi nastali kao posljedica imunosupresivne terapije u bolesnika s autoimunim poremećajima i onima koji su primili transplantat solidnih organa.

PML zahvaća subkortikalnu bijelu tvar a uzrokuje je ponovna aktivacija JCV-a, ljudskog poliomavirusa [Wollebo 2015]. Smatra se da do početne infekcije JCV-om dolazi tijekom ranog djetinjstva, nakon čega se virus primarno zadržava u bubrezima. Infekcija arhetipskim virusom ne izaziva bolest. Međutim, smatra se da mutacije u nekodirajućoj regiji, a potom u području viralne deoksiribonukleinske kiseline (DNK) koje kodira kapsid vode do patogenog oblika koji može prodrijeti u mozak i inficirati SŽS. U kombinaciji s kompromitiranim imunološkim sustavom, može doći do reaktivacije tog neurotropnog virusa, što za posljedicu ima PML.

Ispitivanje seroprevalencije u kojoj se koristio test na serumsku anti-JCV protutijela (STRATIFY JCV) na više od 6000 bolesnika s dijagnozom MS-a pokazalo je prevalenciju anti-JCV protutijela od oko 55%. Prevalencija anti-JCV protutijela u Europskoj uniji (EU) je zabilježena u rasponu od 48,8% do 69,5% u presječnom ispitivanju kod bolesnika s MS-om, bez obzira na liječenje [Bozic 2014]. U populaciji MS bolesnika, prevalencija anti-JCV protutijela raste s dobi i niža je u žena nego u muškaraca u svim ispitivanim skupinama. Ovi rezultati su u skladu s prijavljenim podacima iz literature za zdravu odraslu populaciju dobivenim pomoću slične metodologije [Bozic 2014]. Općenito, na prevalenciju anti-JCV protutijela nisu utjecali poznati faktori rizika kao što su prethodno uzimanje IS-ova, prethodno uzimanje natalizumaba, kao niti trajanje izloženosti natalizumabu.

2.2 Patologija

Replikacija JCV-a u mozgu izaziva litičku infekciju oligodendrocita s posljedičnom široko rasprostranjenom destrukcijom mijelina. U subkortikalnoj bijeloj tvari nastaju mikroskopske lezije koje se povećavaju te se mogu stapati, poprimajući karakterističan izgled na snimci magnetskom rezonancijom (MR-om).

Osim oligodendrocita, JCV može također inficirati i cerebelarne zrnate neurone, što rezultira razvojem neuronopatije zrnatih stanica (engl. *Granule cell neuronopathy, GCN*) prouzročenih JCV-om. JCV GCN je povezana s mutacijama C-završetka JCV VP1 gena koji kodira glavni protein kapside. JCV GCN se može pojaviti sam ili u kombinaciji s PML-om. Postoje vrlo rijetke prijave JCV GCN-a u bolesnika koji su primali natalizumab [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3 PML u bolesnika liječenih natalizumabom

Tijekom produljenih ispitivanja prije stavljanja lijeka u promet prijavljena su 2 slučaja PML-a u bolesnika s MS-om, a cjelokupna sigurnosna procjena otkrila je još 1 dodatni slučaj u kliničkom ispitivanju, kod bolesnika s Crohnovom bolesti [Yousry 2006]. Bolesnici s potvrđenim PML-om u postmarketinškom okruženju prate se do 24 mjeseca nakon dijagnoze. Od 839 bolesnika liječenih natalizumabom s potvrđenim PML-om do 7. kolovoza 2020, stopa preživljenja bila je 76% (634 bolesnika je živo), a stopa smrtnosti 24% (205 bolesnika je umrlo).

2.4 Čimbenici rizika za PML

Svi dostupni podaci za karakterizaciju rizika od PML-a potječu od IV puta primjene. Uzimajući u obzir slične farmakodinamičke profile, isti se rizik od PML-a i relevantni čimbenici rizika pretpostavljaju za različite puteve primjene. Sljedeći čimbenici rizika su povezivani s razvojem PML-a za vrijeme liječenja natalizumabom:

- **Prisutnost anti-JCV protutijela u krvi ili serumu.** Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV protutijela imaju povećani rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV protutijela. Međutim, PML se pojavljuje samo kod malog broja anti-JCV pozitivnih bolesnika jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko elemenata potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV protutijela je najkorisniji za stratifikaciju PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinira s drugim identificiranim čimbenicima rizika opisanim u nastavku teksta.
- **Vrijeme trajanja liječenja.** Rizik od PML-a se povećava s duljinom trajanja liječenja natalizumabom, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodno liječenje IS-ovima.** Bolesnici koji u svojoj povijesti bolesti navode liječenje imunosupresivima prije početka liječenja natalizumabom, imaju također povećan rizik od razvoja PML-a.

Bolesnici u kojih su prisutna sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. da su pozitivni na anti-JCV protutijela, da su uzimali terapiju natalizumabom više od 2 godine i da su prethodno uzimali terapiju IS-ovima), imaju veći rizik za razvoj PML-a. U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i liječeni su natalizumabom, a nisu prethodno primali terapiju IS-ovima, razina anti-JCV protutijela (indeks) povezana je s razinom rizika od PML-a (tj. rizik je viši kod onih s višim indeksom protutijela naspram onih s nižim indeksom). Trenutno dostupni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak ako je indeks manji od ili jednak 0,9 i povećava se znatno iznad 1,5 u bolesnika koji su liječeni natalizumabom dulje od 2 godine [Ho, 2017].

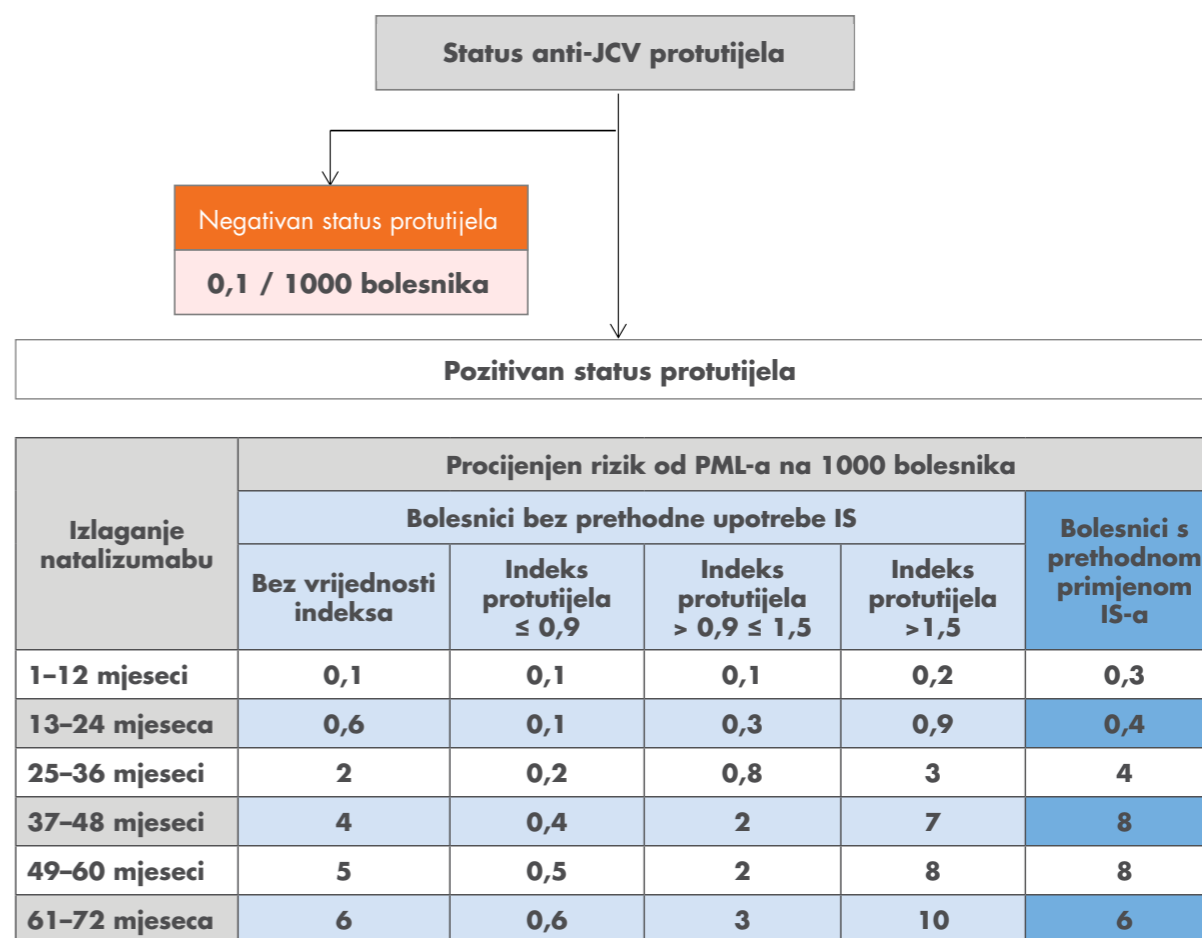
Bez obzira na prisutnost ili odsutnost čimbenika rizika za PML, treba održavati povećani klinički nadzor i oprez s obzirom na PML za svakog bolesnika liječenog natalizumabom i tijekom 6 mjeseci nakon prekida liječenja.

Algoritam procjene rizika od PML-a (Slika 1) sumira rizik od PML-a prema statusu anti-JCV protutijela, prijašnjeg korištenja IS-a i trajanja liječenja natalizumabom (po godini liječenja) i stratificira ovaj rizik po vrijednosti indeksa, kada je to primjenjivo.

- *Za bolesnike negativne na anti-JCV protutijela:* Procjene rizika od PML-a se temelje na podacima od otprilike 125 000 bolesnika izloženih natalizumabu, gdje je procijenjena incidencija PML-a za bolesnike negativne na anti-JCV protutijela od 0,1/1000. Bolesnici negativni na anti-JCV protutijela još uvijek mogu imati rizik od PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status protutijela ili lažno negativan rezultat testa.
- *Za bolesnike pozitivne na anti-JCV protutijela:* Procjene rizika dobivene su primjenom metode Life tablice koja se temelji na združenim podacima 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procjene rizika prema metodi Life tablice gledaju unaprijed u godišnjim intervalima: npr., procjena rizika koja odgovara razdoblju od 25 do 36 mjeseci izloženosti natalizumabu je rizik od PML-a procijenjen za sljedeću godinu za bolesnike liječene natalizumabom 24 mjeseca. Pojedinačna duljina liječenja svakog bolesnika uzima u obzir ispadanja (npr. zbog prekida liječenja). Viši indeks anti-JCV protutijela povezan je s povećanim rizikom od PML-a.

- *Za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i koji su prethodno uzimali imunosupresive (IS):* Ti su bolesnici u povećanom riziku od PML-a, jer se prethodna upotreba IS-a prepoznaje kao neovisan čimbenik rizika od PML-a. Procjene rizika od PML-a za ovu populaciju bolesnika se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja s natalizumabom u kojima se prethodna upotreba IS-a sastojala od korištenja sljedećih 5 IS lijekova: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mikofenolat mofetil. Točan mehanizam kojim prethodna upotreba ovih 5 IS lijekova dovodi do povećanog rizika od PML-a tijekom liječenja natalizumabom je nepoznat. U bolesnika s prethodnom primjenom IS-a aktualni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika od PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj učinak je nepoznato. Daljnja stratifikacija rizika od PML-a intervalom indeksa anti-JCV protutijela za bolesnike bez prethodne primjene IS izvedena je kombiniranjem ukupnog godišnjeg rizika s raspodjelom indeksa protutijela.

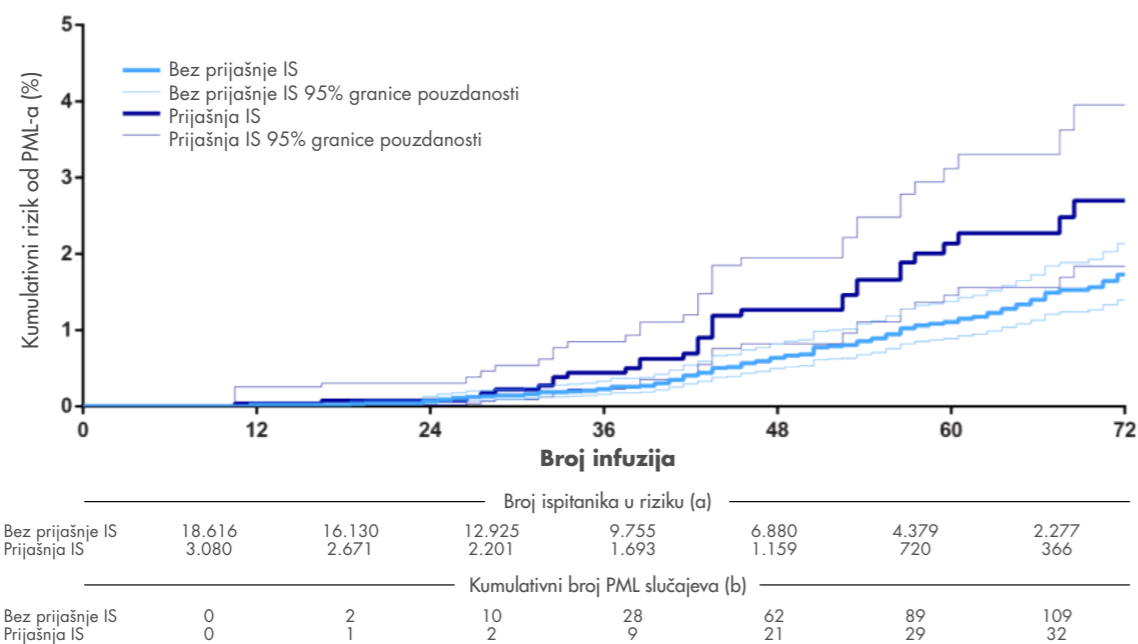
Slika 1: Algoritam procjene rizika od PML-a



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunningham virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Izloženost je prikazana do razdoblja od 72 mjeseca, jer su podaci za više od 6 godina oskudni.

Osim toga, neki liječnici mogu smatrati Kaplan Meierovu (KM) krivulju korisnom jer daje vizualni prikaz kumulativnog rizika od PML-a tijekom vremena korištenjem analize vrijeme-događaj (Slika 2). U KM krivulji, procjena rizika od PML-a za određenu vremensku točku predstavlja ukupni kumulativni rizik do te vremenske točke (na primjer, u vremenskoj točki od 48 mjeseci, procjena rizika na KM krivulji predstavlja ukupan rizik do 48 mjeseci, a ne rizik između 24 mjeseca i 48 mjeseci). Kao na Slici 1 podaci za te analize su također dobiveni iz udružene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA te se također uzima u obzir pojedina duljina liječenja svakog bolesnika s uračunatim ispadanjima (npr. zbog prekida liječenja).

Slika 2: Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela, stratificirane po prethodnom IS-u



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunninghamov virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Napomena: broj slučajeva PML-a nakon 72 infuzije: bez prethodnog IS-a = 11, s prethodnim IS-om = 4. Za bolesnike za koje nedostaju podaci o statusu anti-JCV protutijela i/ili prethodnom primanju IS-a status se imputira pomoću metodologije višestruke imputacije. (a) Prosječan broj ispitanika u ispitivanju koji nisu imali događaj na kraju navedenog razdoblja preko više imputacija. (b) Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog razdoblja. Izvor: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a

Treba napomenuti da je standardno intervalno doziranje (SID) za natalizumab 300 mg primijenjeno jednom u 4 tjedna (Q4W).

Analiza bolesnika na natalizumabu pozitivnih na anti-JCV protutijela u SAD (registar TOUCH) upućuje na značajno smanjenje rizika od povezanog PML-a u bolesnika s anti-JCV protutijelima koji su liječeni natalizumabom u prosječnom intervalu doziranja od približno 6 tjedana (Q6W), takozvanom doziranju produljenog intervala (EID), u usporedbi s odobrenim režimom doziranja svaka 4 tjedna (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka, dio 5.1 [Farmakodinamički učinci]). U skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka, dijelom 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), pri produljenju intervala doziranja natalizumaba potreban je oprez jer nisu provedena nikakva prospektivna randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja za procjenu djelotvornosti doziranja Q6W te nije utvrđen omjer koristi i rizika ni za koji interval doziranja osim za Q4W. U jednom prospektivnom, randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju (NOVA ispitivanje 101MS329, <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972) trenutačno se ispituje djelotvornost, podnošljivost i sigurnost produljenja intervala doziranja na svakih 6 tjedana kod bolesnika koji su ≥ 1 godine stabilni pri doziranju svaka 4 tjedna.

Sve do danas dostupne informacije o djelotvornosti i sigurnosti EID-a potječu iz procjene IV puta primjene. Nema dostupnih podataka ni o sigurnosti ni o djelotvornosti EID-a sa SC putem primjene, pa stoga nisu utvrđene ni koristi niti rizici EID SC.

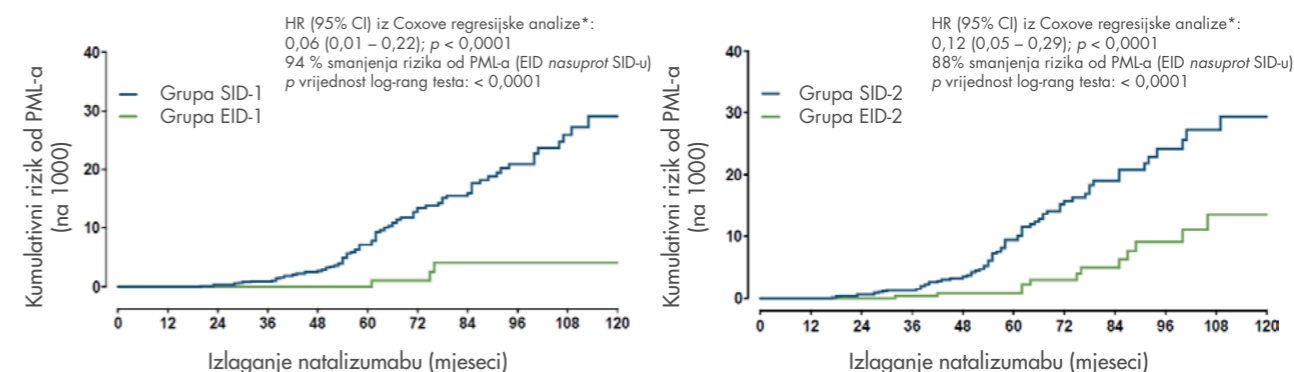
Sažetak rezultata o produljenom intervalu doziranja na temelju informacija iz stvarnog svijeta

Radi usporedbe rizika od PML-a između bolesnika koji su primali SID i onih koji su primali EID, 2017. godine provedena je unaprijed određena, retrospektivna analiza bolesnika s anti-JCV protutijelima koji su primali natalizumab u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD).

Izvršene su tri različite analize EID-a u odnosu na standardno intervalno doziranje. Svaka analiza predstavljala je drugačiji stvarni scenarij kliničke prakse produljenja intervala između doza. Analize su koristile različite kriterije uključivanja (definicije) za bolesnike na EID-u na temelju broja doza primljenih tijekom određenih vremenskih razdoblja za testiranje različitih hipoteza o potencijalnom učinku EID-a na rizik od PML-a [Ryerson 2019]. Slučajevi PML-a sa EID-om uočeni su samo za primarnu i sekundarnu definiciju.

Primarna definicija određivala je razdoblja EID-a temeljena na zadnjih 18 mjeseci primjene natalizumaba. Analize su pokazale da je većina bolesnika na EID-u primala SID za vrijeme prvih 18 mjeseci primjene natalizumaba. U posljednjih 18 mjeseci liječenja natalizumabom, srednji broj doza koje su primili bolesnici na EID-u bio je 13 ili približno jedna doza svaka 42 dana (6 tjedana). Sekundarna definicija određivala je razdoblja EID-a od ≥ 6 mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom povijesti liječenja, pri čemu je većina obuhvaćenih bolesnika prešla na EID nakon > 1 godine SID (medijan od 25 infuzija). Kaplan-Meierove procjene vremena do PML-a i vjerojatnost razvoja PML-a za EID nasuprot SID prikazane su na Slici 3. Zaključak je analize da je liječenje bolesnika s anti-JCV protutijelima EID-om, nakon razdoblja liječenja SID-om, povezano s nižim rizikom od PML-a u odnosu na liječenje SID-om. U tom skupu podataka nisu bili dostupni podaci o djelotvornosti, što je onemogućilo bilo kakve zaključke u pogledu omjera koristi/rizika za EID. Iako rizik od PML-a za bolesnika na EID-u može biti niži, prema ovoj analizi, u njih je potrebno nadzirati PML prema istim smjernicama kao i u bolesnika liječenih u skladu sa SID-om.

Slika 3: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a



		Broj bolesnika pod rizikom†									
Grupa SID	13132	13132	10596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
Grupa EID	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113
		Kumulativni broj slučajeva PML-a‡									
Grupa SID	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
Grupa EID	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

		Broj bolesnika pod rizikom†									
Grupa SID	15424	13104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
Grupa EID	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
		Kumulativni broj slučajeva PML-a‡									
Grupa SID	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
Grupa EID	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

CI = interval pouzdanosti; EID = produljeni interval doziranja; HR = omjer rizika; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija; SID = standardni interval doziranja.

*Coxov model SID-a nasuprot EID-u kao kovarijable obuhvaća dob, spol, prethodno liječenje imunosupresivima, grupu EID/SID te kalendarsku godinu početka liječenja natalizumabom.

†Broj bolesnika koji su i dalje bili u ispitivanju i nisu imali PML na kraju navedenog razdoblja.

‡Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog razdoblja.

Rezultati iz podataka o modeliranju djelotvornosti

Modeli farmakokinetike (PK), farmakodinamike (PD) i djelotvornosti iz podataka kliničkih ispitivanja koje je razvio Biogen sugeriraju da je djelotvornost doziranja Q6W slična djelotvornosti SID-a kod bolesnika koji su prešli na EID nakon ≥ 1 godine liječenja SID-om [Chang 2020]. Sukladno tome, objavljeno je da je liječenje duljim intervalima doziranja u kliničkoj praksi imalo sličnu djelotvornost kod bolesnika koji su u početku primali doziranje Q4W pa naknadno prešli na dulje intervale doziranja [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2019]. Radi istraživanja rizika od recidiva MS-a za bolesnike različite tjelesne težine (40 - 59 kg, 60 - 79 kg, 80 - 99 kg, 100 - 120 kg) i intervala doziranja (Q5W, Q6W, Q7W i Q8W) razvijena su modeliranja PK-a/PD-a/djelotvornosti iz podataka ($n = 175$) iz ispitivanja RESTORE [Fox 2014], koje je obuhvaćalo samo bolesnike koji su ≥ 1 godine liječeni SID-om bez recidiva u prethodnoj godini. Ta modeliranja upućuju na to da se rizik od povratka aktivnosti MS-a za bolesnike koji prelaze na dulje intervale doziranja povećava s duljinom intervala doziranja (osobito ≥ 7 tjedana) i tjelesnom težinom (osobito ≥ 80 kg) [Chang 2020]. Za validaciju tih modela nisu provedena nikakva prospektivna ispitivanja. Preporučuje se da liječnici u svih bolesnika koji prelaze na dulje intervale doziranja, osobito u bolesnika s većom tjelesnom težinom (≥ 80 kg), prate potencijalne znakove povratka aktivnosti MS-a. Prethodni modeli izloženosti/odgovora [Muralidharan 2017] sugerirali su da bi djelotvornost bila manja ako bi bolesnici započeli liječenje natalizumabom doznim režimom drugačijim od 300 mg Q4W, ali ti modeli ne predstavljaju ishode povezane sa započinjanjem liječenja natalizumaba kao doziranje Q4W i kasnijeg prelaska na dulje intervale doziranja.

2.6 Preporučeno nadziranje bolesnika

2.6.1 Testiranje na anti-JCV antitijela

Testiranje seruma na anti-JCV protutijela daje dodatne potporne informacije za stratifikaciju rizika liječenja natalizumabom. Preporučuje se testiranje na serumska anti-JCV protutijela prije početka liječenja natalizumabom. Bolesnici negativni na anti-JCV protutijela još uvijek mogu biti u riziku od PML-a zbog razloga kao što je nova infekcija JCV-om, varirajući status protutijela ili lažno negativni rezultati testa. Preporučuje se ponovno testirati bolesnike negativne na anti-JCV protutijela svakih 6 mjeseci. Preporučuje se ponovno testirati bolesnike s niskim indeksom koji nisu prethodno uzimali IS, nakon što prođu točku 2 godine liječenja, zbog informiranja o odgovarajućem MR nadzoru bolesnika.

U kliničkom ispitivanju STRATIFY-1 približno je 11% bolesnika svake godine promijenilo serostatus iz negativnog na anti-JCV protutijela u pozitivan. Približno je 12-16% promjena serostatusa iz negativnog na protutijela u pozitivan u analizi druge generacije izvještene u podacima iz stvarnog svijeta tvrtke Unilabs tijekom medijana od 12 mjeseci. U kliničkom ispitivanju STRATIFY-2, približno je 6% bolesnika svake godine promijenilo serostatus iz pozitivnog na anti-JCV protutijela u negativan. Bolesnike kod kojih je u bilo kojem trenutku test na anti-JCV protutijela bio pozitivan, treba smatrati pod povećanim rizikom za razvoj PML-a, neovisno o bilo kakvim prethodnim ili naknadnim rezultatima ispitivanja protutijela.

Za bolesnike koji u bilo kojem trenutku imaju pozitivan test na anti-JCV protutijela treba smatrati da imaju povećan rizik od razvoja PML-a, neovisno od bilo kojih prijašnjih ili naknadnih rezultata testiranja na protutijela. ***

Testiranje treba provoditi isključivo prikladnim i validiranim testom, kao npr. STRATIFY JCV[®] DxSelect™ [Lee 2013]. Test na anti-JCV protutijela se ne treba koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Upotreba plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (IVIg) može utjecati na smislenu interpretaciju testiranja na anti-JCV protutijela iz seruma. Bolesnike ne bi trebalo testirati na anti-JCV protutijela kroz 2 tjedna nakon PLEX-a zbog uklanjanja protutijela iz seruma, niti kroz 6 mjeseci nakon liječenja IVIg-om (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvrijeme za imunoglobuline).

2.6.2 Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a

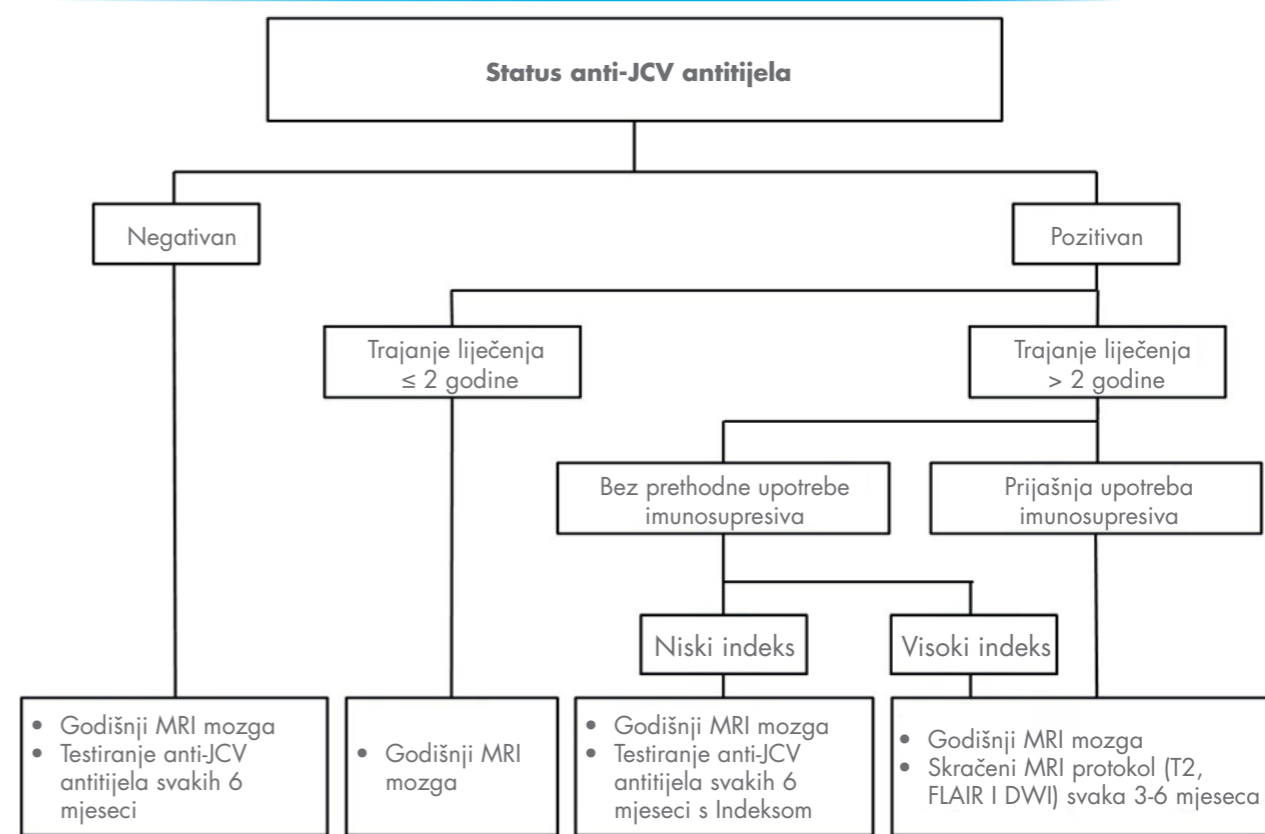
U kliničkoj praksi MR snimanje se pokazalo korisnim alatom za praćenje bolesnika s MS-om. Može pomoći u razlikovanju lezija PML-a od MS plakova u bolesnika koji razvijaju nove neurološke simptome ili znakove kad su na terapiji. Često praćenje MR-om u bolesnika s visokim rizikom od PML-a može dovesti do ranije dijagnoze PML-a i boljih kliničkih ishoda [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Preporuke za MR nadzor su sumirane u nastavku:

- Prije početka liječenja natalizumabom treba biti dostupan nedavni (obično ne stariji od 3 mje-seca) potpuni MR snimak (Tablica 1) kao referenca te ga treba ponavljati barem jednom godišnje.** U svih bolesnika koji primaju natalizumab liječnici trebaju analizirati potpune godišnje MR snimke radi traženja bilo kakvih znakova PML-a.
- U bolesnika s većim rizikom od PML-a treba razmotriti češća MR snimanja (npr. svakih 3-6 mjeseci) pomoću skraćenog protokola (Tablica 1).** To uključuje sljedeće:
 - Bolesnike koji imaju sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. imaju pozitivna anti-JCV protutijela, prima-ju natalizumab dulje od 2 godine i primali su prethodno terapiju IS-om) ili
 - Bolesnike koji imaju visok indeks anti-JCV protutijela i primali su više od 2 godine natalizumab, ali nemaju prethodnu povijest terapije IS-om.
- MR treba provesti na prvom znaku bilo kakvih simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.**

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak kada je vrijednost indeksa manja ili jednaka 0,9, a znatno se povećava kod vrijednosti iznad 1,5 u bolesnika koji primaju liječenje natalizumabom dulje od 2 godine. Pri donošenju odluka o MR nadzoru treba uzeti u obzir navedene informacije s time da se za bolesnike s vrijednostima indeksa između 0,9 i 1,5 preporučuje liječnička prosudba u donošenju ove odluke.

Sažetak preporučenog praćenja je prikazan na Slici 4.

Slika 4: Preporučeno MR praćenje



DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tečnosti u inverznoj sekvenciji; JCV = John Cunningham virus; MR = snimanje magnetnom rezonancijom.

Tablica 1: Protokoli MR snimanja

Jačina polja skenera > 1,5 T, debljina sloja ≤ 5 mm, bez praznina te s pokrivenosti cijelog mozga. Aksijalne slike propisane od subkalosalne linije.

Kompletni protokol MR snimanja ¹	Skraćeni protokol MR snimanja ²
<ul style="list-style-type: none"> Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili 3D FLAIR Aksijalna FSE PD/T2 Aksijalni DWI s ADC-om Aksijalni SE T1-pondirani predkontrastni i postkontrastni ili 3D T1-pondirani predkontrastni i postkontrastni Injekcija Gd 0,1 mmol/kg kroz 30 sekundi 5 min razmaka nakon injekcije kontrasta 	<ul style="list-style-type: none"> Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili sagitalni 3D FLAIR s aksijalnim i koronalnim reformatom Aksijalna FSE PD/T2 Aksijalni DWI s ADC-om

¹ Osnovni i rutinski godišnji pregledi za sve pacijente.

² Praćenje sigurnosti u visoko rizičnih bolesnika.

2D = dvodimenzionalni; 3D = trodimenzionalni; ADC = pojava koeficijent difuzije; DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; FSE = brzi spin echo; Gd = gadolinij; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; SE = spin echo.

Ako su otkrivene MR lezije koje upućuju na PML, kompletni MR protokol treba proširiti i na kontrastom poboljšano T1 pondirano snimanje za otkrivanje upalnih značajki i moguću podudarnost PML-a i upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (IRIS) povezanog s PML-om, osobito tijekom praćenja. Također se preporučuje da uz zahtjev za MR praćenje, liječnici koji liječe obavijeste radiologa da u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti PML ili druge oportunističke infekcije.

2.7 Dijagnoza PML-a

Izjava o konsenzusu o dijagnostičkim kriterijima za PML koju je objavila Američka neurološka akademija (engl. *American Academy of Neurology*) zahtijeva kliničke, radiološke i virološke nalaze ili tipične histopatološke nalaze te prisutnost JCV-a [Berger 2013]. Ti kriteriji ukidaju potrebu za biopsijom mozga, ali za definitivnu dijagnozu PML-a zahtijevaju kompatibilne kliničke nalaze i nalaze MR-a te otkrivanje DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) lančanom reakcijom polimeraze (PCR); međutim, na temelju alternativnog klasifikacijskog sustava liječnicima se savjetuje da se u bolesnika s MS-om liječenih natalizumabom dijagnoza PML-a može smatrati potvrđenom i bez prisutnosti kliničkih simptoma [Dong-Si 2014] (vidjeti poglavlje 2.7.4).

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Obaveza zdravstvenih radnika je da sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED). Neželjeno dejstvo lijeka zdravstveni radnici mogu prijaviti Institutu direktno ili posredstvom predstavnika proizvođača lijeka (nosioca dozvole za lijek) u Crnoj Gori.

2.7.1 Važna razmatranja

Sve bolesnike liječene natalizumabom treba redovito klinički pratiti kako bi se omogućilo rano otkrivanje promjena neurološkog statusa. **Razvijte li se u bolesnika koji primjenjuje natalizumab bilo koji novi neurološki simptom, PML treba uvijek uzeti u obzir kao dijagnozu.**

Bolesnici te njihovi partneri i skrbnici moraju biti obaviješteni o simptomima koji bi se mogli pojaviti, a indikativni su za ranu fazu PML-a (vidjeti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i Dodatak 4) te biti savjetovani o tome da obrate pažnju na navedene simptome dok bolesnik prima natalizumab i otprilike 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba (PML je prijavljen i do 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba u bolesnika koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prestanka uzimanja lijeka).

U svim slučajevima u kojima je indicirana daljnja obrada zbog promjena neurološkog statusa ili promjena u MR-u mozga, natalizumab je potrebno privremeno obustaviti i ne uvoditi ponovno dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. Znajući PD lijeka, ne očekuje se da bi privremena obustava natalizumaba u kratkom trajanju (nekoliko dana ili tjedana) narušila njegovu terapijsku djelotvornost (vidjeti poglavlje 2.5). Natalizumab se smije ponovno uvesti samo ako se pouzdano isključi dijagnoza PML-a (bude li potrebno, ponavljanjem kliničke obrade, MR-a i laboratorijskih pretraga ako i dalje bude postojala sumnja na PML).

Odluka o privremenom prekidu primjene natalizumaba može se temeljiti na inicijalnoj kliničkoj slici, MR nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na liječenje kortikosteroidima.

Potvrdi li se PML, natalizumab treba trajno isključiti iz liječenja.

2.7.2 Klinička procjena

Svi novi ili recidivirajući neurološki simptomi moraju se hitno i pažljivo procijeniti kako bi se potvrdila podležuća patologija. U bolesnika čija je aktivnost MS-a bila stabilna na natalizumabu, takve promjene opravdavaju sumnju na PML (ili neku drugu oportunističku infekciju). Važno je napomenuti da prisutnost novonastalih neuroloških simptoma nije potrebna za dijagnozu PML-a (u okruženju drugih potvrđenih dokaza), a prijavljeni su i slučajevi asimptomatskog PML-a. U asimptomatskih bolesnika s visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju na MR treba pažljivo procijeniti, osobito kada je proveden skraćeni protokol snimanja (vidjeti poglavlje 2.7.3). Tablica 2 naglašava kliničke značajke koje mogu pomoći pri razlikovanju MS lezija od PML-a. Treba napomenuti da u tablici nisu navedena sva obilježja te da može postojati poklapanje među simptomima ovih stanja. **Liječnici moraju biti svjesni da će kliničke značajke PML-a i drugih oportunističkih infekcija možda biti teško razlučiti od MS-a, naročito u ranom stadiju razvoja PML-a.** Važno je znati anamnestičke podatke i obilježja ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje bolesnika.

Tablica 2: Klinička obilježja MS-a i PML-a

	Obilježja koja upućuju na:	
	MS	PML
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	<ul style="list-style-type: none"> Tijekom sati i dana Normalno se stabiliziraju Spontano prolaze čak i bez liječenja 	<ul style="list-style-type: none"> Tijekom tjedana Progresivni
Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"> Diplopija Parestezija Parapareza Optički neuritis Mijelopatija 	<ul style="list-style-type: none"> Afazija Promjene ponašanja ili kognitivne promjene i neuropsihološke promjene Retrokijazmalni vidni deficit Izrazite slabosti Hemipareza Deficiti osjeta Vrtoglavica Napadaji Ataksija (za GCN)

GCN = neuropatija granularnih stanica; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.

Napomena: PML se može očitovati i drugim kliničkim značajkama koje nisu navedene u ovoj tablici. PML je moguće otkriti MR snimanjem prije pojave kliničkih značajki. Mogu se javiti neka preklapanja kliničkih značajki MS-a i PML-a.

Ako se u diferencijalnoj dijagnozi u obzir uzima i PML, treba što prije obaviti daljnju obradu, uključujući MR (Tablica 3) i lumbalnu punkciju te pretrage CSF-a. Doziranje natalizumaba potrebno je obustaviti dok se ne isključi PML (ili neka druga oportunistička infekcija).

Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a (tj. cerebelarni sindrom). U JCV GCN-u serijske MR snimke mozga pokazuju ozbiljnu progresivnu cerebelarnu atrofiju tijekom nekoliko mjeseci, a u CSF-u se detektira DNK JCV-a. Liječenje natalizumabom potrebno je obustaviti ako se posumnja na JCV GCN i/ili PML te trajno prekinuti ako se dijagnoza JCV GCN i/ili PML potvrdi.

2.7.3 Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR) ***

Za dobivanje najboljih mogućih slika neophodnih za donošenje kliničke odluke, odnosno za pomoć u donošenju kliničke odluke, pri praćenju bolesnika koji se liječe natalizumabom, preporučuje se kompletni MR protokol (Tablica 1), po mogućnosti s kontrastom i bez njega [Yousry 2006; Yousry 2012]. Potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (FLAIR) je najosjetljivija sekvenca za otkrivanje PML-a [Wattjes 2015]. *Diffusion-weighted* sekvence snimanja mogu također biti od pomoći u razlikovanju novih lezija od kroničnih MS plakova i MR promjena u odnosu na prethodna skeniranja [Wattjes 2015]. Sekvencijske parametre MR-a za svaki MR uređaj treba odabrati tako da se dobije najbolji mogući prikaz anatomije SŽS-a i prikaz MS lezija. Dosljedno pridržavanje standardnog MR protokola pomoći će u prepoznavanju ranih promjena MR nalaza (Tablica 3).

Tablica 3: Obilježja MR nalaza

U tablici su prikazana obilježja MR nalaza koja treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici MS-a i PML-a

Obilježje	Multipla skleroza	PML
Lokacija lezija	Fokalno, periventrikularno ili duboko u bijeloj tvari. Lezije se mogu nalaziti u svim područjima mozga, optičkim živcima i kralježničkoj moždini.	Asimetrične, fokalne, ili multifokalne. Subkortikalna ili difuzna bijela tvar, kortikalna siva tvar i duboko siva tvar, moždano deblo, srednje peteljke malog mozga. PML nije uočen u leđnoj moždini, ni u optičkim živcima.
Oblik i granice lezija	Elipsasti ili plamenasti oblik; oštri rubovi, čest perilezijski edem.	Nepravilna oblika, prstenasta projekcija prema korteksu. Slabo izraženi rubovi prema bijeloj tvari, oštra granica prema sivoj tvari.
Način širenja	Inicijalno se povećavaju tijekom narednih dana ili tjedana, a slijedi smanjenje veličine kroz mjesec.	Progresivno povećanje u veličini.
Prisutnost masenog učinka	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni učinak.	Nema masenog učinka.
T2 snimke	Homogeni hiperintenzitet s okolnim edemom.	Difuzni hiperintenzitet, često s inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija mliječnog puta).
T1 snimke	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne; intenzitet signala s vremenom raste.	Izointenzivna do hipointenzivna na početku, intenzitet signala se smanjuje s vremenom.
FLAIR snimke	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne, najosjetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
S pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama	Homogeni nodularni prsten ili otvoreno prstenasto pojačanje, odgovara obliku i veličini lezije, povlačenje kroz 1-2 mjeseca.	43% lezija pokazuje pojačanje u vrijeme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku ili veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS.

DWI	Akutne lezije hiperintenzivne. Kronične lezije izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona kronične WM bolesti. Nema ograničenja na ADC.
Atrofija	Difuzna atrofija s progresivnom MS bolešću.	U pogođenim područjima post PML-IRIS encefalomalacija i difuzna atrofija mozga.

ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno ponderirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; IRIS = upalni sindrom imunološke rekonstitucije; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.
Reference: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4 Laboratorijske pretrage

Dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNK-a PCR-om u CSF-u bolesnika s odgovarajućim i povezanim nalazima MR. Međutim, negativni JCV PCR nalaz ne isključuje moguću dijagnozu PML-a, osobito zato jer su lezije malog volumena povezane s nižim brojem kopija virusa [Wijburg 2018]. Ako JCV DNK nije otkriven u CSF-u, a klinički ili MR-om potaknuta sumnja na PML i dalje bude prisutna unatoč tome što je rezultat PCR-a u lokalnom ili referentnom laboratoriju negativan na JCV DNK, preporučuje se ponoviti lumbalnu punkciju. Biopsija mozga za otkrivanje JCV-a dolazi u obzir kao opcija ako JCV DNK nije otkriven u ponovljenom pregledu CSF-a, a posebice ako se rezultat temelji na testu ograničene osjetljivosti s limitom detekcije (LoD) višim od 11 kopija/mL.

Analizu treba obaviti kvantitativnom PCR metodom u realnom vremenu (engl. *quantitative real time PCR*), kako bi se omogućilo najveću osjetljivost i specifičnost detekcije, s time da se preporučuje korištenje testa s LoD-om od najmanje 11 kopija/mL. Ova razina detekcije je dijagnostički relevantna jer je PML potvrđen u bolesnika s niskim brojem kopija u cerebrospinalnom likvoru.

Uzorke CSF-a treba analizirati što je prije moguće kako bi se olakšala dijagnoza PML-a. Nositelj odobrenja (engl. *Marketing Authorization Holder*, MAH) ne može certificirati nijedan laboratorij. No, MAH-u je poznat središnji laboratorij (Unilabs, Kopenhagen, Danska) s mogućnošću provođenja PCR metode u realnom vremenu specifične za detekciju JCV DNK-a u CSF-u.

Test u realnom vremenu u Unilabs-u je razvijen i kvalificiran u „*Translational Sciences*“ odjelu, koji se nalazi unutar MAH-a, te je prosljeđen Unilabs-u na validaciju i kliničku primjenu.

CSF analiza JCV DNK sastoji se u uzimanju uzoraka i slanja na sljedeću adresu:

Unilabs a.s. Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen O
Denmark

Uz slanje uzoraka koristi se odgovarajući obrazac koji je potrebno ispuniti i poslati zajedno s uzorcima. Više o testiranju i postupcima liječnik može pronaći na internet stranici Unilabs-a: <http://stratifjcv.unilabsweb.com/en-us/en-us/csfjcvdnatest.aspx>

Sve detalje o postupku skupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u središnji laboratorij možete dobiti od lokalnog predstavništva kompanije Biogen, na e-mail adresi: medical.affairs@medis.com.

2.8 ZBRINJAVANJE PML-A

Imunološka rekonstitucija

Dostupni podaci sugeriraju da je rano prepoznavanje PML-a važno za optimalni klinički ishod [Clifford 2015; Kappos 2019].

PLEX i/ili imunoadsorpcija (IA) prijavljeni su za brzo otklanjanje natalizumaba iz organizma s ciljem ubrzane obnove imunološkog nadzora SŽS-a. Međutim, na temelju retrospektivne analize bolesnika liječenih natalizumabom, nije uočena razlika u 2-godišnjem preživljenju nakon dijagnoze PML-a između bolesnika koji su primali PLEX i onih koji nisu [Kappos 2019]. Liječnici

bi trebali koristiti medicinsku prosudbu kad razmatraju upotrebu PLEX-a za liječenje PML-a. Također, ako se PLEX koristi, bolesnike treba pomno pratiti u pogledu razvoja IRIS-a (vidjeti poglavlje 2.8.1), koji pogađa gotovo sve bolesnike liječene PLEX-om te se čini da se događa češće nego u bolesnika koji nisu liječeni PLEX-om [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Antivirusni i drugi adjuvantni lijekovi

Dosad niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo korisne učinke antivirusnih lijekova u zbrinjavanju PML-a. Izvješća iz stvarnog svijeta o ishodima PML-a povezanim s primjenom antivirusnih lijekova, uključujući meflokin, mirtazapin i filgrastim, razlikuju se i neadekvatna su da bi se preporučio bilo koji pristup liječenju [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

2.8.1 Liječenje upalnog sindroma imunološke rekonstitucije

IRIS se javlja u gotovo svih bolesnika s PML-om povezanom s natalizumabom nakon ustezanja ili prestanka primjene lijeka. Smatra se da je IRIS rezultat obnavljanja imunološke funkcije u bolesnika s PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može imati smrtni ishod. Treba poduzeti praćenje razvoja IRIS-a i odgovarajuće liječenje pridružene upale tijekom oporavka od PML-a.

Na IRIS se općenito sumnja kad bolesnici s PML-om pokažu znakove kliničkog pogoršanja te je obično, ali ne i uvijek, praćeno pojačavanjem PML lezija uz gadolinij, sa ili bez masenog učinka, na MR-u mozga. Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne upalne reakcije, uključujući edem, a manifestira se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne promjene i promjene u ponašanju te napadaje (ovisno o lokaciji IRIS-a). Moguće su i teške posljedice, uključujući komu i smrt. Iako bi se moglo očekivati da će se količina JCV-a u cerebrospinalnom likvoru smanjiti u okruženju IRIS-a, također se može i povećati zbog pucanja krvno-moždane barijere i otpuštanja JCV-a iz stanica liziranih tijekom IRIS-a.

Liječenje aktivne imunološke reakcije može postati neophodno radi prevencije potencijalne štete prouzročene IRIS-om [Elston and Thaker 2009], ali ono može biti po život opasno i stoga može zahtijevati liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Stoga, nakon PLEX-a ili IA-a, periodičko kliničko praćenje bolesnika, uključujući MR nadzor, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i liječenje IRIS-a je kontroverzno pitanje i ne postoji konsenzus vezan uz liječenje. Međutim, u zadnje se vrijeme sugerira da bi kortikosteroidi mogli biti korisni u liječenju IRIS-a, posebice u bolesnika s teškim do po život ugrožavajućim IRIS-oma [Clifford 2015]. Sljedeći režimi liječenja IRIS-a steroidima su opisani u literaturi:

1. Oralni prednizon u dozi od 1,5 mg/kg/dan kroz 2 tjedna, s postupnim smanjenjem doze tijekom 2 mjeseca.
2. Intravenski metilprednizolon (1 g/dan kroz 3 ili 5 dana), s postupnim smanjenjem oralne doze tijekom 2 mjeseca [Williamson and Berger 2017].

Ako se dogodi daljnje pogoršanje tijekom postupnog smanjenja doze steroida te je procijenjeno da je to zbog nastavljanja ili novih upalnih reakcija, mogla bi biti nužna dodatna kura viših doza steroida.

Profilaktičko liječenje steroidima trenutno nije preporučljivo. [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9 Prognoza PML-a

Poboljšano preživljenje od PML-a nakon terapije natalizumabom povezano je s mlađom dobi u trenutku dijagnoze PML-a, manjom funkcionalnom nesposobnošću prije dijagnoze PML-a, manjom količinom JCV-a u trenutku dijagnoze PML-a te lokalizacijom zahvaćenošću mozga na MR snimci prilikom dijagnoze [Dong-Si 2015]. Štoviše, prema izvješćima, bolesnici bez simptoma prilikom dijagnoze PML-a imaju bolje preživljenje i manje funkcionalne onesposobljenosti od bolesnika sa simptomima prilikom dijagnoze PML-a [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Za informacije o ishodima povezanim s PLEX-om vidjeti poglavlje 2.8.

Asimptomatski PML (u usporedbi sa simptomatskim PML-om)

Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a, na koje se najprije sumnjalo na temelju MR nalaza i kasnije potvrdilo pozitivnim JCV DNK-om u cerebrospinalnom likvoru.

U usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om imali su kraće vrijeme od trenutka sumnje na PML do dijagnoze PML-a (medijan od 11 dana prema 30 dana). Dodatno, u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om su imali više lokalizirani PML na MR-u mozga u vrijeme sumnje u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om. Asimptomatski bolesnici s PML-om imali su razmjerno više unilobarnih PML lezija na MR-u u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om u vrijeme dijagnoze (56,2% prema 36,9%). S druge strane, 18,8% asimptomatskih bolesnika imalo je raširen PML na MR-u u odnosu na 40,8% simptomatskih bolesnika.

Asimptomatski bolesnici s PML-om su također imali veću stopu preživljenja u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima (92,2% naspram 73,1%).

2.10 PML DIJAGNOSTICIRAN NAKON PREKIDA LIJEČENJA NATALIZUMABOM

PML je prijavljen nakon prekida primjene natalizumaba. Bolesnici i liječnici trebaju ostati na oprezu radi bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu upućivati na PML otprilike šest mjeseci nakon prekida, uzimajući u obzir prebacivanje na druge terapije koje modificiraju tijek MS-a, a koje su povezane s rizikom od PML-a.

Do 07. kolovoza 2020. prijavljena su ukupno 102 potvrđena slučaja PML-a u bolesnika u kojih se PML pojavio više od 4 tjedna nakon posljednje infuzije natalizumaba. Od 102 slučaja u kojima je poznato vrijeme od posljednje infuzije do početka PML-a, većina slučajeva (80,0%) dogodila se prije ili unutar 3 mjeseca od posljednje infuzije, a 101 slučaj (99%) dogodio se u roku od 6 mjeseci od posljednje infuzije.

3 EDUKACIJSKE SMJERNICE

Liječnik mora informirati bolesnika o koristima i rizicima liječenja TYSABRI® terapijom i uručiti mu **Karticu s upozorenjem za bolesnika** (vidjeti [Dodatak 3](#)) prije početka terapije i potom ga nastaviti savjetovati o rizicima od PML-a na redovnoj bazi.

Zbog povećanog rizika od razvoja PML-a, s produljenim trajanjem liječenja, liječnik specijalist i bolesnik trebaju individualno preispitati koristi i rizike terapije natalizumabom. Bolesnik treba biti ponovno informiran o rizicima od PML-a kod liječenja natalizumabom nakon 24 mjeseca, a njega te njegove partnere i skrbnike treba podučiti i o ranim znakovima i simptomima PML-a. Bolesnike kojima je obustavljena terapija natalizumabom također treba obavijestiti da su se slučajevi PML-a dogodili u bolesnika do 6 mjeseci nakon posljednje doze natalizumaba i da trebaju nastaviti isti protokol praćenja tijekom otprilike šest mjeseci nakon prekida primjene natalizumaba.

Bolesnike također treba informirati o povećanom riziku od oportunističkih infekcija.

Predložci obrasca za početak, obrasca za nastavak i obrasca za trajni prekid liječenja nalaze se u [Dodatku 4](#).

3.1 Informiranje bolesnika o koristima i rizicima

U uputi o lijeku koja se nalazi u svakom pakiranju natalizumaba objašnjene su koristi i rizici rječnikom koji je posebno prilagođen bolesnicima, kako bi uputu mogli razumjeti (to je potvrđeno testiranjem razumljivosti teksta upute o lijeku, provedenom u bolesnika s MS-om). Primjerak je uključen u ovaj materijal ([Dodatak 2](#)), tako da se liječnici mogu upoznati s uputom prije nego što će savjetovati bolesnike o terapiji natalizumabom.

Liječnici trebaju bolesnicima objasniti važnost neprekidne terapije, posebno u njenim prvim mjesecima.

Liječnici bi trebali savjetovati trudnice o primjeni natalizumaba tijekom trudnoće, uzimajući u obzir kliničko stanje bolesnica. Ova rasprava o koristima naspram rizicima bi također trebala uključivati mogućnost povratka aktivne bolesti nakon prestanka primjene natalizumaba te bi se novorođenčad bolesnica koje su bile izložene natalizumabu u trećem tromjesečju trudnoće trebalo pratiti zbog mogućih hematoloških abnormalnosti.

Dodatno, Obrazac za početak i Obrazac za nastavak liječenja nakon 24 mjeseca liječenja te Obrazac za trajni prekid liječenja koji posebno opisuje rizik od PML-a tijekom liječenja natalizumabom i važnosti nadziranja radi PML-a nalaze se u Dodatku 4. Te obrasce bi trebalo potpisati, dati bolesnicima i porazgovarati o njima prije početka liječenja, na savjetovanju bolesnika nakon 24 mjeseca liječenja te nakon prekida liječenja, kako bi se osiguralo da su bolesnici u potpunosti informirani o riziku od PML-a. Liječnik treba zadržati 1 primjerak tih obrazaca, a 1 primjerak potrebno je dati bolesniku.

3.2 Kartica s upozorenjem za bolesnika

Bolesnicima treba uručiti Karticu s upozorenjem za bolesnika koju trebaju ispuniti te nositi sa sobom.

Partnere i skrbnike bolesnika također treba upoznati s informacijama u Kartici s upozorenjem za bolesnika. Kartica s upozorenjem za bolesnika također sadrži preporuku za bolesnike da zadrže karticu još 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba, jer znakovi i simptomi koji upućuju na oportunističke infekcije, uključujući PML (npr. promjene u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motorička slabost ili poteškoće u govoru ili komunikaciji), se mogu pojaviti i do 6 mjeseci nakon prestanka, te bolesnici i njihovi partneri i skrbnici trebaju prijaviti sve sumnjive promjene u neurološkom statusu tijekom tog vremena.

Na kartici je i prostor za upis informacije za kontakt, tako da bolesnici mogu izvijestiti o onome što ih brine. Njihovi liječnici moraju pri izdavanju Kartice upisati te podatke.

Kartica s upozorenjem za bolesnika (vidjeti [Dodatak 3](#)) je sastavni dio kompleta edukacijskih materijala. Dodatne se kartice mogu naručiti od lokalnog predstavnika tvrtke Biogen na e-mail adresu: RMP@medis.com.

3.3 Obrasci za liječenje

Obrasci za liječenje (vidi [Dodatak 4](#)) uključeni su u komplet edukacijskih materijala za Tysabri. Dodatne obrasce možete naručiti u lokalnog predstavnika tvrtke Biogen na e-mail adresu: RMP@medis.com.

Prijavlivanje nuspojava

Sumnja na neželjeno dejstvo lijeka može se prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (ClnMED) preko forme za online prijavu ili popunjavanjem odgovarajućih obrazaca dostupnih na www.cinmed.me.

Ispunjeni obrazac možete dostaviti Institutu na jedan od sljedećih načina:

- Poštom (ili lično) na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- Telefonom: +382 (20) 310 280; +382 (20) 310 281; +382 (20) 310 580
- Faksom: +382 (20) 310 581
- Elektronskom poštom na adresu: nezeljenadejstva@cinmed.me.

Sumnja na neželjeno dejstvo lijeka može se prijaviti ClnMED preko forme za online prijavu kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka takođe možete prijaviti odgovornoj osobi za farmakovigilancu lokalnog predstavnika nosioca dozvole: Glosarij d.o.o. Vojislavljevića 76, Podgorica, tel: 020/642 - 496; fax: 020/642 - 495; e-mail: PV@glosarij.me.



4 LITERATURA

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.

Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. *Interval Dosing. J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.

Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. PLoS One. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. Mult Scler. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. Ann Neurol. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. Neurotherapeutics. 2017;14(4):961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. Ann Neurol. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. Mult Scler Relat Disord. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2012;72(5):779-87.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden

5 DODACI

DODATAK 1

Sažetak opisa svojstava lijeka (Summary of Product Characteristics, SmPC)

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
TYSABRI 150 mg otopina za injekciju

DODATAK 2

Uputa o lijeku (Patient Information Leaflet, PIL)

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
TYSABRI 150 mg otopina za injekciju

DODATAK 3

Kartica s upozorenjem za bolesnika (Patient Alert Card)

DODATAK 4

Obrazac za početak liječenja,
Obrazac za nastavak liječenja i
Obrazac za prekid liječenja



EdT-ME-TYS-0404-001